

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

166

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri MOULLE

Né le 27 septembre 1916, à Montluçon (Allier)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 30 JUIN 1942 *19*

Contribution à l'étude des
accidents cutanés bullo-ulcéreux
au cours
du barbiturisme aigu

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1942



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri MOULLE

Né le 27 septembre 1916, à Montluçon (Allier)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le..... 19.....

Contribution à l'étude des accidents cutanés bullo-ulcéreux au cours du barbiturisme aigu

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie et thérapeutique générales
Pathologie médicale

ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
GASTINEL
BRUMPT.
BAUDOUIN.
N...

Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie

QUENU
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
AUBERTIN.
TANON.
DUVOIR
LEVY-VALENSI.
Henri BENARD.
CHIRAY.
ABRAMI.

Clinique médicale

FIESSINGER.
HARVIER.
P. VALLERY-RADOT.
CATHALA
Robert DEBRE.

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de
l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

LAIGNEL-LAVASTINE
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CADENAT.
GOSSET.

Clinique chirurgicale

LENORMANT.
MONDOR.
VELTER.

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

CHEVASSU.
COUVELAIRE.
LEVY-SOLAL.

Clinique d'accouchements

PORTES
MOCQUOT.

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Clinique de la tuberculose

Clinique chirurgicale orthopédique

Clinique de cardiologie

Clinique de neuro-chirurgie

Assistance médico-sociale

LEVEUF
LOEPER.
LEMAITRE.
BROCC
M. VILLARET.
TROISIER.
MATHIEU.
DONZELOT.
Clovis VINCENT.
N...

Professeurs sans chaire

DOGNON.
GIROUD.
HAZARD.
JAYLE.
JOANNON.
OLIVIER.
VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	HAGUENAU ... Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	LACOMME Obstétrique.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.	LANTUEJOUL.. Obstétrique.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.	LAVIER Parasitologie.
BONNET Bactériologie.	LELONG Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
BROUET Pathologie médicale.	LENEGRE Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	M ^{re} J. LEVY... Pharmacologie.
CACHERA Pathologie médicale.	MARCHAL Pathologie médicale.
CORDIER Anatomie.	MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
COSTE Pathologie médicale.	MOLLARET ... Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.	MOUQUIN Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	PATEL Pathologie chirurgicale.
DELAY Pathologie médicale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.) .. Physique.	RENARD Ophtalmologie.
DESOILLE Médecine légale.	RICHET Physiologie.
DIGONNET Obstétrique.	SENEQUE Pathologie chirurgicale.
DOGNON Physique.	SICARD Pathologie chirurgicale.
FEVRE Pathologie chirurgicale.	SOULIE Pathologie médicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.	SUREAU Obstétrique.
GALLIARD Parasitologie.	TURPIN Pathologie médicale.
GARCIN Pathologie médicale.	WILMOTH Pathologie chirurgicale.
M ^{re} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.	
DE GENNES ... Pathologie médicale.	

III. -- AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LE LORIER ... Obstétrique.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
GUENIOT Obstétrique.	PIEDELIEVRE. Méd. lég.
HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL .. Obstétrique.
HUGUENIN .. Anat. Pathol.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	}	Clinique médicale.
BRULE		
CHABROL		
CHEVALLIER ..		
LAROCHE (G.)..		
LIAN		
MOREAU		
SEZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale
GATELLIER ...		
de GAUDART		
d'ALLAINES..		
MOULONGUET..		
MOURE		

MM.

ECALLE	}	Clinique obstétricale.
VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE

le Docteur Georges MOULLE

A MES BEAUX-FRERES

le Docteur Pierre LEJEUNE,

M. Jean CHEVILLOTTE.

A MES AMIS

les Docteurs MAIGNE, CHATEAU, DESJEUX,

PERTUS, AUQUIER, SATGE, FOULON.

A Monsieur le Professeur GOUGEROT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des maladies cutanées
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur de présider cette thèse.*

*En témoignage de profonde grati-
tude.*

A Monsieur le Docteur J. DECOURT

Qui nous a inspiré ce travail.

En témoignage de sincère reconnaissance pour son enseignement et ses conseils.

A Monsieur le Docteur B. DESPLAS

Mon premier maître, avec l'expression de ma gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur M. LABBE. (*In memoriam.*)

Monsieur le Professeur B. CUNEO.

Monsieur le Docteur P. HALBRON.

Monsieur le Professeur F.-M. CADENAT.

Monsieur le Docteur B. DESPLAS.

Monsieur le Professeur P. MOCQUOT.

Monsieur le Docteur R. CLEMENT.

Monsieur le Docteur J. DECOURT.

Monsieur le Professeur C. JEANNIN.

Monsieur le Professeur H. GOUGEROT.

Monsieur le Docteur R. DEGOS.

Monsieur le Docteur P. HILLEMAND.

Monsieur le Docteur M. BOUCHET.

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur J. MEILLERE.

Monsieur le Docteur M.-A. VEILL.

Monsieur le Docteur P. BLUM.

INTRODUCTION

Au cours de cette étude, nous examinerons les accidents bullo-ulcéreux rencontrés au cours de l'intoxication par les barbituriques, en écartant tous les autres accidents cutanéomuqueux provoqués par ces composés, accidents connus de longue date et longuement étudiés, tant dans leurs formes cliniques que dans leur pathogénie.

Après une courte étude historique des accidents, nous envisagerons du point de vue clinique les caractères de ces lésions et la forme qu'elles ont revêtue dans les différentes observations, puis nous étudierons les théories pathogéniques émises par différents auteurs pour expliquer ces accidents.

Nous tenons à remercier ici M. le docteur DECOURT, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous a fourni son observation personnelle et nous a prodigué durant tout notre travail ses conseils et son aide; et M. le Professeur agrégé DELARUE, qui nous a fait profiter de ses connaissances dans l'étude anatomo-pathologique d'une observation.

HISTORIQUE

La préparation industrielle des barbituriques remonte à 1903. A cette époque, MERCK fait en effet la synthèse du diéthylmalonylurée ou véronal.

Aussitôt qu'il fut employé en thérapeutique, HOLD en publie dès 1904 un cas d'éruption après traitement et KUHN, en 1905, un cas d'empoisonnement.

Les exanthèmes dus aux barbituriques sont décrits en 1907 par William HOUSE, en Amérique, et Paul G. WOOLEY, de Bangkok.

Depuis cette époque, de nombreux auteurs ont donné des observations diverses d'accidents cutanéomuqueux. ORMSBY, en 1908, décrit une éruption due au véronal. En 1911, KLAUSSER rapporte son auto-observation d'érythème polymorphe. En 1913, PERNET donne également deux observations.

Le gardénal ou phényléthylmalonylurée fait son apparition en 1912, et dans les années qui suivent on en publie des cas d'intoxication.

En France, les accidents éruptifs sont décrits avec de nombreuses formes cliniques par DIVRY et MARCHAND, en 1922 et 1923. La thèse d'André TARDIEU, en 1924, marque le début de nombreuses publications qui aboutissent au travail de TARDIEU et CARTEAUD sur

les érythèmes barbituriques, en 1928. Les travaux cliniques et pathogéniques concernant ces accidents ont abouti à des théories actuellement généralement admises. Bien connues actuellement au point de vue clinique, ces lésions surviennent en effet dans 5 à 10 % des cas d'intoxication (FLANDIN, BERNARD et JOLY).

Mais il faut attendre 1932 pour connaître les accidents ulcéreux. Ce n'est en effet qu'à cette époque que VILLARET, BITH et DESOILLE publient les observations de quatre de leurs malades ayant, à la suite d'une intoxication barbiturique aiguë, présenté des ulcérations cutanées. Depuis, d'autres observations ont suivi; en 1932, celles de CÔSTE et BOLGERT qui en rapportent deux cas, de SAINTON; en 1933, de MASSIAS et de LÆDERICH et M^{me} J.-B. PICHON, d'Edouard FABRE, qui consacre une partie de sa thèse à ces accidents; en 1934, celle de COURLON et LÉCONTE; en 1935, de TRÉMOLIERE et TARDIEU; en 1937, celle de DAINVILLE DE LA TOURNELLE.

ÉTUDE CLINIQUE

AGE. — Les malades atteints d'ulcérations sont des sujets jeunes. Sur 13 malades, 9 n'avaient pas dépassé la trentaine; le plus âgé des malades avait 43 ans. Mais l'intoxication par les barbituriques se voit uniquement chez les sujets jeunes, et ce moyen de suicide est exceptionnel après 50 ans.

SEXE. — Dans 10 cas il s'agissait de femmes. Il ne semble pas non plus que le sexe intervienne dans la genèse des accidents, mais seulement que leur instabilité nerveuse pousse les femmes à utiliser les barbituriques comme médication calmante et somnifère, à les mieux connaître ainsi et à les utiliser encore de préférence dans l'intention de suicide. Notons, sans y attacher d'ailleurs une grande importance, que parmi les trois hommes dont nous donnons l'observation, deux étaient russes et un annamite.

PRODUIT EMPLOYÉ. — L'apparition d'ulcérations au cours de l'intoxication est également indépendante du produit employé. Le gardénal est le plus souvent en cause, 10 fois sur 13 il est employé au moins en partie

dans les cas où plusieurs produits sont responsables; le véronal est employé deux fois et une fois le dial. Les accidents observés dans tous ces cas sont identiques dans leur forme et leurs localisations, dans leur date d'apparition et leur évolution.

Nous croyons que l'utilisation plus fréquente du gardénal doit être attribuée uniquement à la facilité plus grande qu'il y a à se le procurer et au fait que sa réputation est plus répandue dans le public.

DOSE. — Les accidents bullo-ulcéreux sont survenus au cours d'intoxications barbituriques aiguës. Dans 12 observations, les malades ont ingéré une quantité d'au moins 2 grammes de gardénal. Tous ces malades ont été vus dans un coma plus ou moins complet allant de la somnolence au coma soporeux. Cependant, dans l'observation due à SAINTON, il s'agit d'une malade qui a absorbé seulement 6 centigrammes de gardénal pendant huit jours. On doit remarquer qu'à l'époque de cette publication les lésions ulcéreuses étaient encore mal connues, et peut-être le rapprochement n'a-t-il pas toujours été fait entre l'existence de petites ulcérations et l'absorption de barbituriques à dose thérapeutique souvent inavouée par les malades, qui se font délivrer les produits sans ordonnance. Au contraire, l'observation des lésions frappe au cours d'un coma et les ramène immédiatement à leur cause.

DATE D'APPARITION. — Dans 7 observations, c'est dès l'entrée du malade à l'hôpital qu'on note l'existence

de ces lésions; dans plusieurs cas, le malade est vu quelques heures après l'absorption du poison, en plein coma. C'est le cas de notre observation, dans laquelle, dès son entrée, le malade présente deux phlyctènes.

Dans les autres observations, ces lésions sont décelées dans les jours qui suivent, du deuxième au neuvième jour.

SIÈGE. — Les lésions ont été observées aux membres, dans la région sacrée, à la face.

La région sacrée est particulièrement atteinte, et on pourrait penser qu'il s'agit à ce niveau de lésions de décubitus acutus chez des malades comateux, présentant une incontinence des urines et des matières.

Mais certains malades ne présentaient pas d'incontinences des sphincters, et surtout de telles lésions ont été observées précocement, certaines immédiatement, une autre le deuxième jour, une le neuvième jour. La seule ulcération sacrée observée tardivement est survenue dans le cas d'intoxication chronique cité par SAINTON, chez une femme qui n'était pas confinée au lit.

Souvent les éléments siègent en des zones de frottement, aux endroits où les plans osseux sont superficiels. Dans une observation, des éléments siégeaient au niveau des deux talons; dans d'autres, c'est au niveau des malléoles, au niveau de la face interne du genou, de la face dorsale des poignets, de la région zygomatique, du coccyx.

D'autres fois, le siège ne présente aucun de ces caractères. Des lésions sont décrites au niveau de la

face externe des cuisses, de la plante des pieds, des orteils, des doigts.

EVOLUTION. — Le début des lésions se fait d'ordinaire par des phlyctènes. C'est du moins à ce stade qu'on voit pour la première fois les malades. Dans l'observation XII, on signale comme premier signe « un érythème rapidement transformé en ulcération ». Un érythème précède en effet constamment la phlyctène; il est parfois très fugace.

Ces phlyctènes sont de taille variable. Parfois très petites, elles sont plus souvent de la taille d'une noisette et peuvent atteindre plusieurs centimètres de diamètre. Au niveau des doigts et des orteils, elles entourent la région unguéale.

Ces phlyctènes sont entourées d'un placard rouge, œdématisé, d'une infiltration de la peau et du tissu cellulaire sensible, parfois nettement douloureux. Elles contiennent un liquide clair, aseptique, riche en albumine. Au bout d'un temps variable mais court, ne dépassant pas trois ou quatre jours, elles s'ouvrent et laissent place à des escarres. Ces deux stades successifs font donner par LÆDERICH et M^{me} J.-B. PICHON à ces accidents le nom de forme bullo-ulcéreuse.

Les ulcérations, le plus souvent secondaires, apparaissent dans certaines observations primitives. Elles revêtent deux formes différentes suivant leur localisation :

Au niveau des doigts et des orteils, elles sont comparables aux lésions que donne la gangrène : elles sont sèches, noirâtres, donnent à la peau un aspect

parcheminé; leur évolution est lente, elles ne s'étendent pas et s'éliminent en quelques semaines sans laisser de cicatrices appréciables.

Ailleurs, les ulcérations irrégulières sont rapidement extensives, elles atteignent successivement la peau, le tissu cellulaire, le muscle même.

N'atteignant que la peau, leur fond est sec et noir, leur base est souple; elles cicatrisent vite, en une huitaine de jours. Etendues aux tissus cellulaires, aux muscles, elles reposent sur une base indurée, sont entourées d'un placard infiltré parfois douloureux et peuvent alors s'accompagner d'une adénopathie douloureuse. Il se produit à leur niveau une surinfection par des microbes banaux aux endroits normalement souillés et une nécrose plus ou moins étendue qui peut amener une importante perte de substance. COSTE et BOLGERT signalent (obs. V) qu'après une ulcération il s'est produit une élimination d'une bonne partie de la masse charnue fessière. Dans ces cas, la cicatrisation est longue et ne se fait complètement qu'en six semaines à deux mois, laissant une cicatrice variable suivant l'importance de la lésion et son siège.

POUSSÉES SUCCESSIVES. — Dans 2 observations on a assisté, après une première poussée dans notre observation immédiate, dans une autre au quatrième jour (obs. IX), à une seconde poussée aux troisième et cinquième jours. Cette seconde poussée, dont le siège ne présentait pas de caractères spéciaux, était cliniquement identique à la première dans l'observation IX. Dans notre observation, elle siégeait en des points où

la peau est particulièrement résistante : à l'extrémité des doigts.

L'étude de la température ne semble pas avoir frappé les auteurs. Toutefois, dans l'observation VIII, on note dès le début du coma, alors que les ulcérations apparaissent, une température à 41°5. Dans l'observation IX, la première poussée est précédée, la veille, d'une température à 40°4, et dans notre observation le malade présente au moment de la première poussée une recrudescence thermique à 40°7. L'administration de 0,10 de gardénal au quatrième jour a déclenché un clocher thermique le lendemain à 40°.

PHÉNOMÈNES ASSOCIÉS. — Dans quelques observations, on note au cours de l'intoxication l'apparition d'autres accidents.

Dans l'observation II, coïncidant avec les ulcérations, c'est un pointillé purpurique de la poitrine, du dos et des épaules marquant les empreintes d'un soutien-gorge.

Dans l'observation VII, un érythème papuleux s'accompagne de démangeaisons au niveau des bras a précédé les ulcérations.

Dans l'observation IX, la veille du jour où apparaissent les ulcérations, se déclare un érythème scarlatiniforme intense, généralisé, respectant seulement la face et les muqueuses, et qui disparaît en quarante-huit heures sans desquamation. Dans cette même observation, le quatorzième jour on découvre l'existence d'une polynévrite.

Dans notre observation et dans l'observation XI, il évolue un foyer pulmonaire.

Mais plus intéressante est l'observation VI. Des phlyctènes sont ici notées dès l'entrée du malade, et, au quatorzième jour, apparaît un érythème scarlatini-forme généralisé polymorphe du type urticarien ou eczémateux qui se reproduit trois semaines plus tard.

TRAITEMENT. — Peu de traitements ont été tentés. Le baume du Pérou (obs. VI), une pommade à l'insuline (obs. X) ne semblent pas avoir eu une influence notable sur l'évolution des lésions.

Dans notre observation, au niveau de l'ulcération siégeant à la région trochantérienne droite, où a été pratiquée une biopsie, on a fait seulement un pansement aseptique : cette lésion n'a pas suppuré et a guéri plus rapidement. La simple protection d'un pansement peut expliquer ces évolutions favorables.

DIAGNOSTIC. — Le diagnostic de ces lésions survenant au cours d'une intoxication aiguë est évident. Survenant au cours d'une intoxication chronique, il peut être difficile de les ramener à leur cause.

Mais la constatation de phlyctènes ou d'ulcérations peut aider au diagnostic de la cause d'un coma sans signe de localisation, dans le cas fréquent où elles apparaissent précocement. C'est ainsi que dans l'observation XIII elles ont été un argument au cours du coma, venant signer l'intoxication barbiturique.

PRONOSTIC. — Le pronostic de l'ulcération est toujours favorable. Sur les 13 observations rapportées,

deux malades seulement sont morts dans les premiers jours, sans sortir du coma. On peut donc conclure que l'apparition de phlyctènes ou d'ulcérations : 1° ne doit pas faire porter sur l'intoxication elle-même un mauvais pronostic, et 2° ne l'aggrave pas.

BIOPSIE. — Dans notre observation, il a été pratiqué une biopsie dont on verra plus loin le résultat.

Cette biopsie montrait, ainsi qu'on l'observe dans un certain nombre de dermatoses toxiques, l'existence dans le derme profond et le derme papillaire de nombreux vaisseaux congestionnés dont certains étaient engainés dans un manchon d'œdème et de fibrine rempli d'hématies et de macrophages. Au sommet des papilles dermiques, on observait des phénomènes parcellaires de nécrose, tandis que l'épiderme était décollé par l'apparition d'un exsudat séreux qui dissociait les cellules épidermiques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION PERSONNELLE

RECUEILLIE DANS LE SERVICE DU D^r JACQUES DECOURT

Le malade D... Maurice, âgé de 29 ans, entre dans le service le 16 février 1942, à 18 heures, après avoir absorbé 3 grammes de gardénal, plus un tube moins 3 comprimés de soménal.

Il est dans le coma.

Coma profond : le facies est coloré, les pupilles en myosis; la respiration est régulière, un peu accélérée (20 mouvements respiratoires par minute).

Coma sans signes de localisation; la résolution musculaire est complète; les membres, soulevés de façon symétrique, retombent aussi lourdement d'un côté que de l'autre; les réflexes tendineux, rotuliens et achilléens existent; il n'y a pas de signe de Babinski; à la face, pas de paralysie faciale; le réflexe cornéen existe.

Coma sans contracture, sans raideur de la nuque, sans signe de Kernig.

L'examen des urines ne montre ni sucre ni albu-

mine, mais la réaction des barbituriques décele la présence de ces derniers.

A son entrée, la température est à 36°1, la tension artérielle à 15-11.

Traitement : strychnine :

Le 16 février 1942 : 3 centigrammes par voie intraveineuse, 4 centigrammes par voie intramusculaire;

Le 17 février 1942 : 16 centigrammes par voie intramusculaire, 2 centigrammes par voie intraveineuse;

Le 18 février 1942 : 8 centigrammes par voie intramusculaire.

Ce coma barbiturique a donc été traité par 33 centigrammes de sulfate de strychnine, dont 5 par voie veineuse.

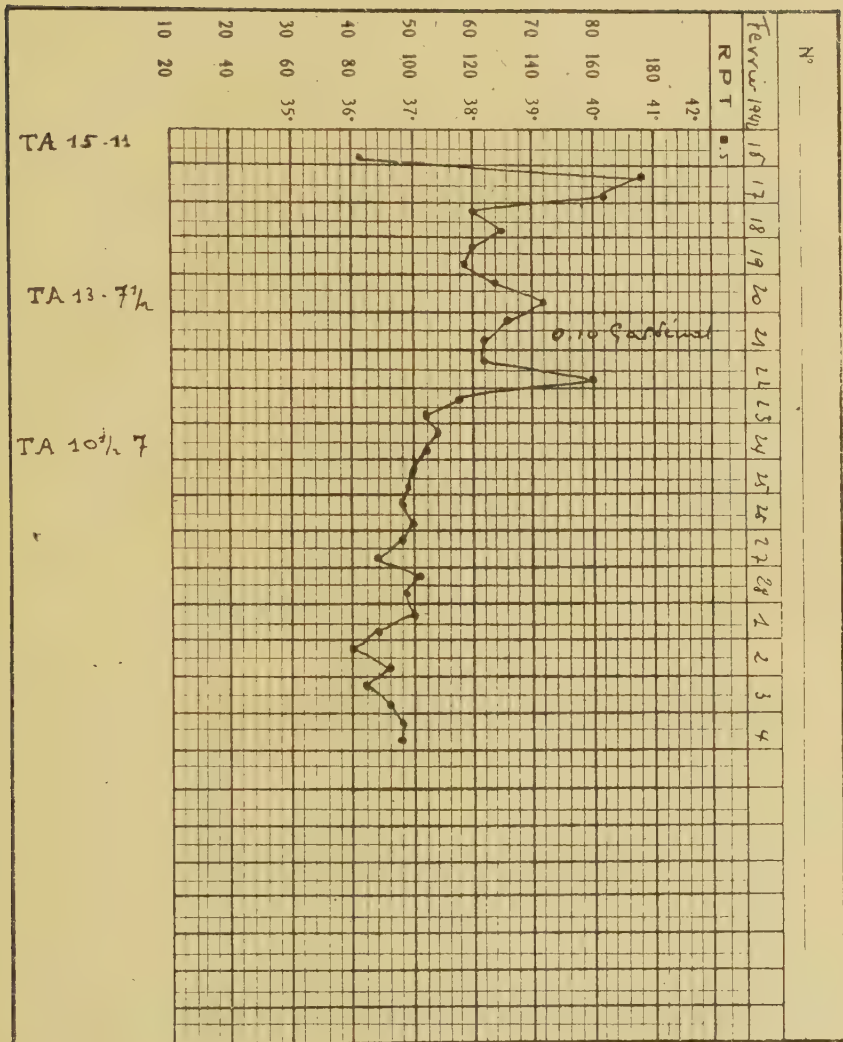
Le traitement a commencé le 16 février 1942, à 18 h. 30; le 18 février 1942, au début de l'après-midi, le malade était sorti du coma.

Au traitement à base de strychnine on a associé l'huile camphrée, la caféine, les enveloppements sinapisés.

Cette observation tire sa particularité et son intérêt de l'éruption bulleuse localisée mais précoce et intense que l'on a constatée.

Le 16 février 1942, jour de l'entrée du malade, à 22 heures, on note déjà l'apparition d'une bulle de la grosseur d'un noyau de datte dans la région zygomatique droite. Il existait également une autre bulle de la grosseur d'une petite noisette au niveau de la région malléolaire interne droite.

Le 17 février 1942, les éléments bulleux siègent surtout du côté droit et uniquement aux zones de frotte-



ment, là où le plan osseux est très superficiel : région zygomatique droite, région trochantérienne droite, face interne du genou droit, région malléolaire externe et interne droite. A gauche, il existe également une bulle à la face interne du genou et au niveau de la région malléolaire interne.

La grosseur de ces bulles va de celle d'une petite noisette à celle d'une petite noix. Elles renferment un liquide clair qui, étalé sur une lame, ne montre aucun élément cellulaire ni microbien, et reposent sur une zone tégumentaire infiltrée œdématisée et rouge.

Au niveau de l'élément cutané de la région trochantérienne droite, on observe très bien les différents stades :

— un large placard œdématisé : en prenant en masse les téguments, on constate l'infiltration œdémateuse de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané ;

— une rougeur bien limitée et par places une ébauche d'élevures qui semble annoncer l'évolution vers le stade bulleux.

A ce niveau, on fait une biopsie à cheval sur les téguments apparemment sains et la lésion cutanée.

Cette biopsie est envoyée au professeur DELARUE. On en verra plus loin le résultat.

En même temps que l'on constate cette symptomatologie cutanée faite de bulles apparaissant sur une zone œdématisée, on observe à la base pulmonaire droite des râles fins disséminés traduisant vraisemblablement un foyer œdémateux.

Enfin, le 17 février 1942, le malade est fébrile.

Le 18 février 1942, d'autres bulles sont apparues

aux extrémités des cinquième et quatrième doigts de la main droite, de chaque côté des ongles correspondants.

Le foyer pulmonaire droit subsiste toujours avec les mêmes rôles fins prédominants à la base; la température est descendue à 38°.

Le malade accuse des douleurs à la mobilisation des articulations, surtout au niveau des genoux; des tibio-tarsiennes, du coude droit : douleurs sans caractères spéciaux ne s'accompagnant pas d'hydarthrose.

Le 19 février 1942, les phlyctènes des genoux des régions malléolaires droites sont spontanément percées.

Le foyer pulmonaire droit tend à se circonscrire.

La température est à 37°8.

Le 21 février 1942, les phlyctènes ont fait place à des zones escarifiées à fond sec et noirâtre; au-dessous, on constate l'existence d'un placard infiltré douloureux à la pression. Cette évolution vers l'escarification est observée aux genoux et dans les régions malléolaires. La région où a été faite la biopsie est au contraire parfaitement affaissée. Dans l'aîne existent des deux côtés des ganglions douloureux du volume d'un haricot.

Il persiste une douleur à la mobilisation des genoux, sans hydarthrose.

Le 23 février 1942, les ulcérations ont gagné en étendue et se sont secondairement infectées. Le centre est occupé par une croûte noirâtre entourée d'une collerette représentée par une phlyctène infectée par du staphylocoque, ainsi que le montre l'examen au

microscope, et qui paraît gagner de proche en proche. Autour, enfin, subsiste une infiltration œdémateuse.

Par contre, la lésion trochantérienne droite est en excellent état. Il ne reste que la trace de l'incision, sans phénomènes inflammatoires notables.

Au niveau des doigts de la main droite, on note une escarre à la face dorsale du premier métacarpien; les trois derniers doigts sont le siège de volumineuses vésicules occupant à la fois les faces dorsales et palmaires.

L'évolution de toutes ces lésions a été bénigne et le malade est sorti de l'hôpital le 10 avril, toutes les lésions étant entièrement cicatrisées.

Le terrain du malade a été étudié deux mois après l'intoxication.

Le malade a fait sa tentative de suicide à l'occasion d'un accès d'anxiété, apparemment provoqué par des contrariétés d'ordre intime. Le sujet est un anxieux habituel, sujet à la claustrophobie. Les moindres émotions, une lecture ou un spectacle émouvant lui arrachent des sanglots ou des larmes, suivis d'une recrudescence durable de son anxiété. La plus minime contrariété provoque chez lui une sensation d'oppression thoracique et de striction pharyngée, de la sécheresse de la bouche. Un séjour dans une pièce chaude ou dans une atmosphère confinée provoque les mêmes phénomènes, en même temps qu'une sensation de chaleur intolérable qui l'oblige à se dévêtir.

Cet état paraît en partie conditionné par un déséquilibre vaso-moteur. L'étude des réactions neuro-

végétatives montre un état amphotonique. L'ortho et le parasympathique présentent tous deux une excitabilité excessive. Mais le fait le plus saillant est un dermographisme très intense. La friction des téguments provoque une large zone érythémateuse d'un rouge vif, que l'on a vu persister plus d'une demi-heure. Sur la zone érythémateuse apparaît une élévation épidermique très prononcée, d'une teinte blafarde et d'une durée très prolongée.

BIOPSIE DU 17 FÉVRIER 1942 (PROFESSEUR DELARUE)

Les lésions observées ici sont d'un type très particulier. Dans le derme profond et le derme papillaire se voient tout d'abord de nombreux vaisseaux congestionnés. D'autre part, certains d'entre eux se montrent engainés dans un manchon d'œdème et de fibrine peuplé d'hématies et de macrophages. Ces vaisseaux peuvent être suivis depuis le derme profond jusqu'au sommet des papilles dermiques. C'est là que, en certains points, s'observe le processus de vésiculation dermo-épidermique; il se produit exactement au sommet des papilles occupées par les vaisseaux altérés. Ce sommet est le siège de phénomènes très parcellaires de nécrose, tandis que l'épiderme est décollé par l'apparition d'un exsudat séreux qui dissocie les cellules épidermiques.

Ces altérations sont le fait d'un certain nombre de dermatoses toxiques. Elles sont assez semblables, quel que soit le poison. On doit cependant noter que les

altérations vasculaires notées ici sont très particulières; j'ai vu des lésions identiques après intoxication expérimentale par l'évipan sodique.

OBSERVATION I

Suzanne B., 16 ans, est amenée à l'hôpital le 13 février 1930 avec une somnolence datant de quatre jours après absorption de 2 grammes de gardénal.

Elle avait fait une première tentative de suicide. Restée deux jours dans le coma, elle avait présenté une légère escarre sacrée.

A son entrée, on constate l'existence de deux ulcérations qui, d'après les renseignements, sont apparues quatre jours auparavant, depuis le jour de la tentative de suicide.

Ce sont :

1° Une escarre sacrée de la largeur de la paume de la main, superficielle;

2° Une autre escarre siégeant à la face externe de la cuisse droite, plus petite.

Les escarres se cicatrisent en cinq à six jours. Le 21 février, la malade sort guérie.

OBSERVATION II

Mlle G., 30 ans, entre à l'hôpital pour un coma. Elle a pris 3 grammes de gardénal la veille. On remarque à l'examen un pointillé purpurique qui dessine sur la poitrine le contour du soutien-gorge que la malade a gardé 24 heures et dans le dos et sur les épaules la marque de ses bretelles.

Sur la fesse gauche existe une ulcération de la largeur d'une pièce de 5 francs; de même sur la face externe de la cuisse gauche, dans une région qui ne correspond pas à un point de pression.

La malade meurt en 48 heures sans sortir du coma.

OBSERVATION III

Mlle G..., 25 ans, entre à l'hôpital après avoir absorbé, la veille, 2 grammes de gardénal.

Elle est dans le demi-coma.

L'examen montre l'existence d'une ulcération de la taille d'une pièce de 5 francs dans la région sacrée. La malade sort du coma au bout de trois jours et l'ulcération est cicatrisée en huit jours.

OBSERVATION IV

Mlle A..., 20 ans, entre à l'hôpital le 8 mars 1932 dans un coma complet, avec incontinence des sphincters.

Elle a pris 2 grammes de Dial 48 heures auparavant.

On constate immédiatement à la plante du pied gauche une large escarre grande comme la paume de la main; à la plante du pied droit, une ulcération des dimensions d'une pièce de 5 francs.

Sur le dos du pied droit existe une phlyctène large comme une pièce de 2 francs et sur la face dorsale des gros orteils droit et gauche des bulles plus petites qui, après crevaisson, laissent de minimes escarres.

Au niveau des membres supérieurs, à droite et à gauche sur la face dorsale des poignets, siègent de petites ulcérations.

La malade sort du coma et quitte l'hôpital le 29 avril, alors que la cicatrisation des escarres n'est pas encore achevée.

OBSERVATION V

Mme Meh..., 31 ans, infirmière, est hospitalisée le 31 octobre 1932, en plein coma; il semble qu'elle ait absorbé une dose de 3 gr. 75 de véronal; ses réflexes achilléens et rotuliens sont abolis; la malade présente une incontinence de sphincters.

Elle sort du coma et redevient normale le 6 novembre.

On s'aperçoit alors de l'existence en pleine fesse gauche d'une ulcération grande comme une paume de main, reposant sur une induration profonde.

Apprenant que la malade était soignée pour syphilis, on pense à un accident local déterminé par une injection, mais l'aspect de la lésion ne cadre guère avec cette hypothèse et la malade n'a pas reçu de piqûre depuis deux mois. La lésion siège en outre loin des points de piqûres. L'existence d'une syphilis nerveuse, médullaire, n'est pas à envisager. La ponction lombaire ramène un liquide normal.

L'ulcération évolue pendant près de deux mois, devenant une profonde perte de substance à caractère nécrotique par laquelle cette femme a éliminé une bonne partie de sa masse charnue fessière.

Elle a guéri sans complication et quitté l'hôpital après cicatrisation complète.

OBSERVATION VI

Mme Del..., 24 ans, entre à l'hôpital le 6 novembre 1932 pour une intoxication par le gardénal, dont elle a absorbé 4 gr. 50. Elle présente un coma léger.

Dès l'arrivée, on constate aux deux plantes de pieds l'existence de deux très grosses et larges phlyctènes symétriquement disposées. Elles contiennent un liquide peu tendu, d'aspect séreux, riche en albumine (55 gr. 20 %) et en polynucléaires altérées. Elles s'affaissent par la suite, prenant un aspect nécrotique et hémorragique.

Il s'agit sans doute de manifestations de l'intoxication gardénalique.

Le 20 novembre, brusquement, apparaît un érythème scarlatiniforme généralisé à tout le corps, polymorphe évoquant par endroit un type urticarien. Aux mains et aux plis de flexion, il affecte plutôt l'aspect d'un eczéma aigu.

La malade aurait été sujette antérieurement à des poussées d'urticaire et d'eczéma analogues survenant au moment des règles.

Enceinte de deux mois, elle se trouve dans la période correspondante aux règles interrompues.

Une nouvelle éruption analogue apparaît trois semaines après la première sans qu'on ait pu déceler d'autres causes qu'une application de baume du Pérou au niveau des ulcérations plantaires.

Ces ulcérations, après formation et chute d'escarres superficielles, ont guéri entièrement. On n'a décelé à aucun moment de troubles de la sensibilité.

OBSERVATION VII

Il s'agit d'une femme de 34 ans traitée pour ses accidents nerveux (mélancolie, anxiété) par un composé contenant 0 gr. 01 de phényl éthylmalonylurée.

La malade aurait pris 6 centigrammes par jour pendant huit jours de ce produit.

Le 18 mai, elle présente une température de 38°6 à 40°.

Le 24 mai, survient un érythème papuleux assez abondant avec démangeaisons sur les bras. Emmenée à l'hôpital Claude-Bernard, on conclut à une intoxication médicamenteuse.

La fièvre tombe, l'érythème disparaît rapidement, laissant à sa place une desquamation fine et furfuracée.

Entrée à l'hôpital pour troubles psychiques, la malade présente deux petites ulcérations latérales un peu au-dessus du coccyx. Les escarres, entourées d'une zone indurée et enflammée d'ailleurs en voie de guérison, sont de la dimension d'une pièce de 2 francs à droite, d'une pièce de 10 francs à gauche. Elles ne sont pas dues à un décubitus prolongé.

OBSERVATION VIII

Un homme de 25 ans, Annamite, est vu le 14 juin 1933, à 21 h. 30 dans un coma soporeux. Il a absorbé 2 gr. 40 de gardénal. Le traitement habituel est institué.

Le lendemain matin, on constate l'amorce d'une énorme escarre sacrée en ailes de papillon empiétant sur les fesses.

Le malade présente une incontinence des urines et des matières.

En 15 heures, l'ulcération s'est étendue, empiétant sur la moitié de chaque fesse, de coloration violacée, avec une nécrose importante de la peau, du tissu cellulaire et même des muscles. Le 16 juin, la température monte à 41°5.

Cette escarre sacrée rappelle le *décubitus acutus* du coma apoplectique, mais elle est plus précoce, plus nécrosante et l'infiltration profonde est plus étendue.

La mort survient le troisième jour.

OBSERVATION IX

M. M. S..., 43 ans, de nationalité russe, entre à l'hôpital le 15 mai 1933 après avoir absorbé plusieurs tubes de véronal.

Il est dans le coma, tous ses réflexes sont abolis, il présente de l'incontinence, sa température est à 37°6.

Le troisième jour, la température monte à 40°4 et il apparaît un érythème scarlatiniforme intense généralisé, sauf à la face et aux muqueuses.

L'examen des urines et du sang révèle une légère atteinte hépato-rénale avec oligurie, albuminurie, urée sanguine à 0 gr. 80, cholestérinémie à 3 grammes.

Le quatrième jour, l'érythème est presque effacé. Plusieurs éléments bulleux apparaissent aux deux talons, à l'extrémité du gros orteil gauche, dans la région sacrée. Ces éléments ont plusieurs centimètres de diamètre et contiennent une sérosité hématique noirâtre.

La phlyctène sacrée se rompt aussitôt et laisse une ulcération de 6 centimètres de long, irrégulière, profonde.

L'érythème a disparu en 48 heures sans desquamation.

D'autres éléments bulleux apparaissent cinq jours après les premiers à la face antéro-interne de la jambe droite, à la face antéro-externe de la cuisse droite, qui s'ouvrent spontanément et mettent à nu une exulcération superficielle qui se cicatrise avec une tache pigmentée persistante.

Aux talons et aux orteils, les phlyctènes se résorbent sans

s'ouvrir, laissant une escarre de sphacèle superficielle qui desquamera au bout de deux mois. L'escarre sacrée est cicatrisée au bout de six semaines.

Puis, le 14^e jour, apparaît une polynévrite.

OBSERVATION X

Mme C..., 41 ans, internée à l'hôpital Sainte-Anne depuis le mois d'octobre 1934 jusqu'au mois d'avril 1935, entre à l'hôpital le 2 mai 1935, après avoir absorbé 2 grammes de gardénal et 2 gr. 50 de véronal.

Elle reste 4 jours dans le coma.

Le 11 mai 1935, on constate l'existence d'une petite ulcération fissuraire de la région sacrée médiane à la partie inférieure du sillon interfessier.

Les bords de cette ulcération sont amincis, non décollés. La lésion ne suppure pas, ne repose pas sur une base indurée.

Ces caractères s'étendent progressivement et, à la fin de juin, les dimensions sont supérieures à celle d'une pièce de 2 francs.

Le 11 juillet, après application d'une pommade à l'insuline, il ne reste plus qu'une minuscule plaie bourgeonnante aux lèvres rapprochées en voie de cicatrisation.

OBSERVATION XI

Mme L..., 30 ans, entre à l'hôpital le 4 décembre 1936, après avoir absorbé 7 gr. 20 d'acides barbituriques mélangés.

Elle est dans un coma grave.

Le 7 décembre, la malade sort du coma. On constate l'existence d'une phlyctène purulente entourée d'une zone escarrotique sur la malléole externe droite, d'une large phlyctène ecchymotique du talon gauche, et de lésions brunes parcheminées semblables à celles que donne la grangrène sur le

bord externe de chacun des gros orteils, contre le bord libre de l'ongle et le bord interne voisin du deuxième orteil.

A la base gauche, existait un foyer de congestion traduit par des râles sous crépitants.

A droite, une hépatisation du lobe inférieur.

OBSERVATION XII

Mlle Marcelle Le..., 16 ans, entre à l'hôpital le 11 juillet 1936, après avoir absorbé 4 grammes de gardénal.

Elle est dans le coma complet.

Le 6^e jour, apparaît, alors que la malade sort du coma, une ulcération cutanée.

Le début a été marqué par un érythème transformé rapidement, en quelques heures, en une ulcération. Cette ulcération siège à la face externe de la cuisse droite, à trois travers de doigt en dessous du grand trochanter, en une zone habituellement respectée par les escarres de décubitus.

Ces dimensions sont de 12×5 centimètres. Le fond est rouge, granuleux, bourgeonnant. Les bords sont nets, la lésion est peu douloureuse; il n'existe pas d'adénopathie.

A 2 centimètres en arrière, on constate l'existence d'une ulcération analogue plus petite ne dépassant pas les dimensions d'une pièce de 2 francs.

Il n'est apparu ni suppuration, ni sphacèle; la cicatrisation, particulièrement longue, s'est faite en deux mois.

PATHOGÉNIE

Nous ne ferons que citer, pour les opposer à celles des accidents bullo-ulcéreux, les théories proposées dans la pathogénie des accidents cutané-muqueux tardifs du barbiturisme.

Survenant pour des doses souvent minimes, ces accidents éclatent en général du huitième au quatorzième jour et se présentent avec des aspects variables et sans caractères spécifiques, ne différant guère des lésions semblables, dites du neuvième jour, que peuvent provoquer de nombreux médicaments. Ils semblent liés moins au poison lui-même qu'à une sensibilisation du terrain. MILIAN les classe parmi les lésions infectieuses d'ordre biotrope. TZANCK les range parmi les phénomènes d'intolérance.

D'autres accidents survenant dans les minutes qui suivent l'absorption d'un barbiturique ont été reconnus pour des accidents anaphylactiques chez des sujets qui avaient antérieurement absorbé le même produit.

Ces théories ne peuvent expliquer les accidents bullo-ulcéreux. Ces accidents présentent en effet un aspect spécifique et paraissent vraiment directement liés à l'action propre du barbiturique.

Nous avons vu qu'un des caractères principaux de ces lésions était leur apparition précoce, notée dès le coma ou à son décours. L'observation VI, dans laquelle le sujet, après avoir présenté précocement des lésions bullo-ulcéreuses, a fait, au quatorzième jour, un érythème scarlatiniforme généralisé, oppose bien les accidents qui nous intéressent ici aux autres. Le début des accidents bullo-ulcéreux est marqué par un érythème précédant de peu la phlyctène caractéristique. Cette lésion initiale, infiltration œdémato-congestive, présente les quatre caractères de l'inflammation : rougeur, tumeur, chaleur, douleur. Si la douleur est atténuée, c'est qu'il s'agit d'une inflammation aseptique liée à un phénomène vaso-moteur d'origine toxique. La biopsie pratiquée au début de la vésiculation montre la dilatation des vaisseaux qui aboutit à l'exsudation : les parois vasculaires sont congestionnées et laissent filtrer le plasma, la fibrine et des hématies, appelant une réaction macrophagique. Cette exsudation aiguë, accompagnée de phénomènes parcellaires de nécrose, aboutit au décollement épidermique et à la formation de la phlyctène.

La localisation est, le plus souvent, favorisée par un facteur mécanique : les lésions apparaissent fréquemment aux talons, à la face interne des genoux, au niveau de la région sacro-coccygienne, aux endroits soumis à des frottements répétés ou supportant un poids important.

Secondairement, les lésions sont infectées par des germes banaux, et en particulier par le staphylocoque, agent nécrosant, qui semble jouer un rôle important dans la formation de l'ulcération et de l'escarre,

comme c'est le cas dans les escarres des hémiplegies.

Mis à part le rôle localisateur du facteur traumatique et celui de l'infection secondaire, la lésion reste essentiellement commandée par l'action du toxique. Il paraît évident que celle-ci s'exerce sur le système sympathique, mais il est impossible de préciser sur quelle partie de ce système.

Divers auteurs ont noté, au cours de l'apparition des accidents, une recrudescence thermique importante. Dans l'observation VIII, la température monte à 41°5; dans l'observation IX, où deux poussées se sont succédé, on note des clochers thermiques à 40°4 et 40°7. Dans notre observation, le malade présentait une température à 40°8. Sa tension artérielle, à 15-11 au moment de l'apparition des accidents, est descendue ensuite à 10,5-7.

Ces fortes élévations thermiques, cette légère poussée d'hypertension relative semblent traduire l'atteinte du système nerveux central et sans doute l'intoxication affecte-t-elle pour une part importante les centres neuro-végétatifs étagés dans l'axe cérébro-spinal jusqu'au diencéphale.

Si l'on peut comparer les accidents cutanés observés aux escarres de décubitus des hémiplegiques, le rapprochement peut encore être fait entre les accidents pulmonaires et articulaires observés dans les deux cas.

Dans deux observations, on note l'existence d'un foyer pulmonaire. Dans notre observation, il s'agissait d'un foyer œdémato-congestif, fugace, siègeant en avant et traduit par des râles fins, disséminés. Ce

foyer n'a pas été accompagné d'expectoration et a rapidement guéri. Le même malade a, d'autre part, présenté des douleurs vives à la mobilisation des articulations des genoux, sans qu'il existe d'hydarthrose.

On observe, en effet, au cours des ictus hémiplegiques, des complications pulmonaires du côté atteint, dans les jours qui suivent le coma. Or, ce côté est alors le siège d'une vaso-dilatation du mécanisme sympathique, comme l'a montré PÉRISSON.

De même, les arthropathies sont, bien que plus rarement, observées à une période plus ou moins tardive, mais DECOURT et GRÉGOIRE ont montré la nécessité, pour qu'elles se produisent, d'une vaso-dilatation prolongée.

L'étude du terrain pratiquée dans notre observation apporte encore un argument en faveur de l'origine sympathique des lésions : le sujet, en dehors de toute action toxique, présente un déséquilibre vaso-moteur constitutionnel et un dermographisme des plus nets. Chez lui, en effet, la simple friction des téguments provoque une vaso-dilatation intense, avec une forte élevation épidermique d'aspect urticarien.

CONCLUSIONS

1° Nous n'avons pas envisagé dans ce travail les éruptions dites du neuvième jour, qui ne sont pas propres à l'intoxication barbiturique, car elles ne comportent pas un aspect spécifique et peuvent être rencontrées à la suite d'autres intoxications médicamenteuses. Ces éruptions sont classées par M. TZAČEK dans le cadre des phénomènes d'intolérance, et M. MILIAN en fait des lésions infectieuses d'ordre biotrophique.

Nous n'avons étudié que les lésions bullo-ulcéreuses, beaucoup plus rares, mais d'un intérêt plus grand, car elles paraissent vraiment imputables à l'action propre du toxique et présentent un aspect spécifique. Elles surviennent à peu près exclusivement après l'absorption d'une dose massive et apparaissent très précocement, dès le coma ou dans les jours qui suivent.

2° A la lumière d'une observation personnelle, comportant une étude biopsique, nous sommes surtout efforcés d'en préciser le mécanisme pathogénique.

3° Favorisée dans sa localisation par un facteur traumatique plus ou moins net, la lésion initiale est représentée par une infiltration œdémato-congestive, avec dilatation vasculaire et exosérose aiguë, d'où résulte le décollement dermo-épidermique et la formation de la •phlyctène.

L'infection secondaire des phlyctènes par le staphylocoque semble jouer ensuite un rôle important dans la production de l'ulcération et de l'escarre. Mais le processus initial, aseptique, semble devoir être rapporté exclusivement à un trouble sympathique.

4° Il est difficile de préciser le point d'attaque du poison sur les éléments sympathiques, mais les phénomènes généraux semblent impliquer une action centrale.

5° Les accidents pulmonaires, à type œdémato-congestif, les arthralgies peuvent également être rattachés à un processus sympathique.

6° Ces différentes manifestations s'apparentent aux escarres de décubitus et aux arthropathies précoces des hémiplegies, à l'origine desquelles on fait jouer aussi un rôle à la vaso-dilatation.

7° Un terrain particulier semble favoriser chez certains sujets l'apparition des accidents bullo-ulcéreux. Dans notre cas, ce terrain était constitué par une instabilité vaso-motrice avec dermographisme très intense, chez un sujet atteint par ailleurs de déséquilibre psychique.

Vu :
Le Président,
GOUGEROT.

Vu :
Le Doyen,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BROQUIN. — Les accidents cutané-muqueux de Barbiturisme. (Thèse Paris, 1933.)
- CAUSSADE, TARDIEU et LEJARD. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés du Barbiturisme. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 36. Séance du 27 novembre 1925, *Revue de Neurologie*, juin 1929.)
- CHAVANY et VANNIER. — (*Progrès Médical*, 12 octobre 1929.)
- COSTE et BOLGERT. — Ulcérations dues aux barbituriques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20; séance du 9 juin 1933.)
- COSTE et LECONTE. — Escarre sacrée séquelle de barbiturisme. (*Annales Médico-psychologiques*, 11 juillet 1935.)
- DAINVILLE DE LA TOURNELLE. — Accidents cutanés au cours de l'intoxication barbiturique. (*Clinique et Laboratoire*, n° 1, janvier 1937.)
- DECOURT et GRÉGOIRE. — Le rôle des troubles sympathiques dans les arthropathies des hémiglégiques. (*Annales de Médecine*, t. XXXI, n° 3, mars 1932.)
- DEREUX. — Erythème du 9^e jour dû au rutonal. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20; séance du 8 juin 1928.)
- DUVOIR et DESOILLE. — Article : Barbiturisme. (*Pratique Médico-chirurgicale*, 1931.)
- HOUSE (William). — Veronal dermatitis. (*J. Am. Méd. Ass.*, 20 avril 1907, p. 1348.)
- FABRE (Edouard). — Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme. (Thèse Paris, 1933.)

- Un accident peu connu du barbiturisme. (*Monde Médical*, 1^{er}-15 août 1934.)
- FLANDIN, BERNARD et JOLY. — L'intoxication par les somnifères. (Doin, éditeurs, 1934.)
- JAUSION. — Les phénomènes de photo-sensibilisation en pathologie humaine. (*Soc. de Path. comparée*, 7 décembre 1926, et 20 janvier 1927.)
- KUHN. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. (*Hosp. Tadj Kobenth*, 1905.)
- LÆDERICH et M^{me} J.-B. PICHON. — (*Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 24 nov. 1933.)
- LAYANI et J. BERNARD. — Intoxication par les barbituriques. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*.)
- LESPINE. — Toxidermie provoquée par le véronal. (*Bruxelles Médical* 4, n° 45, 8 mai 1924.)
- MAILLARD LÉVY (Françoise) et FIEHRER. — Les éruptions dues aux dérivés barbituriques en particulier au cours du traitement de l'épilepsie, considérations sur l'intoxication barbiturique. (*Monde Médical*, n° 823, 1^{er} février 1933.)
- MASSIAS. — Ulcération sacrée et hyperthermie dues à l'absorption d'un barbiturique. (*Gazette hebdomadaire des Soc. Méd. de Bordeaux*, n° 44, du 29 octobre 1933.)
- BILIAN. — Biotropisme et accidents médicamenteux. (*Union Médicale du Nord-Est*, n° 7, juillet 1927.)
- Le Biotropisme. (Paris, 1929.)
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT et BLAMOUTIER. — Accidents cutanéo-muqueux provoqués chez le même malade par le véronal et par un autre produit de la série des barbituriques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1925.)
- PÉRISSE. — Les troubles sympathiques dans l'hémiplégie. (Thèse Paris, 1925.)
- RAMOND (Louis). — Empoisonnement barbiturique. (*Presse Médicale*, 30 septembre 1933, n° 78, p. 1507.)
- SAINTON. — Légères ulcérations sacrées au cours d'une intoxication par un composé barbiturique pris à doses minimes. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20; séance du 9 juin 1933.)

TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. (Thèse Paris, 1924.)

TARDIEU et BLONDEL. — Les accidents du barbiturisme. (*Gazette des Hôpitaux*, 14 avril 1926.)

TARDIEU et CARTEAUD. — Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme. (*Journal Médical Français*, 1928, n° 11.)

TRÉMOLIÈRES et TARDIEU. — Contribution à l'étude toxicologique et pathogénique du barbiturisme. Rôle capital du foie. (*Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, 8 juin 1927.)

— Rôle du foie dans le barbiturisme. (*Le Bulletin Médical*, n° 40, 1^{er} octobre 1928.)

— Les lésions escarrotiques des membres au cours du barbiturisme aigu et grave.

TZANCK. — Immunité, intolérance, biophylaxie. (Paris, Masson, 1932.)

VILLARET, BITH et DESOILLE. — Ulcérations cutanées dues aux barbituriques. (*Paris Médical*, n° 44, du 29 octobre 1932.)

